

Untersuchungen über das Verhalten des Glutathions
im Serum bei Gesunden, Hyperthyreosen und vegetativen
Störungen unter Würdigung der möglichen Fehlerquellen

Fritz Wissing

Aus der Inneren Abteilung des Krankenhauses vom III. Orden,
München-Nymphenburg

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS VERHALTEN DES GLUTATHIONS
IM SERUM BEI GESUNDEN, HYPERTHYREOSEN UND VEGETATIVEN
STÖRUNGEN UNTER WÜRDIGUNG DER MÖGLICHEN FEHLERQUELLEN

Ein Beitrag zur Frage der klinischen Bedeutung von
Glutathionbestimmungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Fritz Wissing
aus München

1959



5349/60

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. Walter C. Meyer

Korreferent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. H. Schwiegk

Tag der mündlichen Prüfung: 18. DEZ. 1959

UNI-Druck, München 13, Amalienstraße 85

Für die Überlassung des Themas möchte
ich Herrn Professor Dr. med. Walter C
Meyer meinen herzlichen Dank aus-
sprechen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554014_0057

Disposition

- A.
 - 1. Geschichtliches vom Glutathion
 - 2. Aufgaben und Verhalten des Glutathion im Stoffwechsel
 - 3. Glutathionbestimmung im Blut zur Kombinationsdiagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen

- B.
 - 1. Methoden zur Glutathionbestimmung im Blut
 - 2. Ausführung der jodometrischen Bestimmungsmethode
 - 3. Berechnung des Genauigkeitsgrades der Methode
 - 4. GSH-Bestimmung bei stoffwechselgesunden Männern und Frauen
 - 5. GSH-Bestimmung bei echten Hyperthyreosen
 - 6. GSH-Bestimmung bei Pseudohyperthyreosen
 - 7. GSH-Bestimmung bei Hepatopathie, Diabetes mell.,
Ulcus ventriculi duodeni und Infekten
 - 8. Diskussion der Ergebnisse

- C. Zusammenfassung

Das Glutathion wurde 1921 von Hopkins (12) aus Hefe dargestellt und 1929 von ihm als ein Tripeptid erkannt, das sich aus Glutaminsäure, Cystein und Glykokoll zusammensetzt. Zum Unterschied von anderen Peptiden weist das Glutathion eine besondere Peptidbindung auf, und zwar ist nicht wie üblich die α -Carboxylgruppe, sondern die γ -Carboxylgruppe peptidartig mit dem Cystein verbunden. Daher ist das Glutathion nicht durch die Aminopolyptidase spaltbar.

Das Glutathion kommt in zwei Formen vor: In der Sulphydrylform (reduzierte Form des Glutathions GSH) und in der Disulfidform (oxydierte Form des Glutathions GS-SG). Es ist das einzige Peptid, das in den meisten Geweben und im Blut in größerer Konzentration vorkommt (Knick-Sadel 11). Es existiert fast ausschließlich in der reduzierten Form GSH.

Nach Heilmeyer (9) enthalten Menschenerythrocyten rund 75 mg% Glutathion. Davon liegen normalerweise 90 - 95 % in der GSH-Form vor. Welche Rolle das GSH in den Erythrocyten spielt, ist unbekannt. Es wird nur vermutet, daß der physiologische Untergang der Erythrocyten mit einer Oxydation von GSH zu GS-SG zusammenhängt.

Im Organismus wird das Glutathion mit großer Geschwindigkeit aus seinen einzelnen Bestandteilen aufgebaut. Die stärkste Aktivität bei der Synthese entfalten nach Knick-Sadel (11) die Leber und die Darmschleimhaut.

Durch seine Struktur bedingt, erfüllt das GSH im Stoffwechsel wichtige Aufgaben. Es reduziert die S-S-Gruppen von Enzymen und Proteinen. Damit aktiviert es proteolytische Fermente, wie das Kathepsin und Papain. Transpeptidierungen werden ebenfalls beeinflusst.

Auf Grund seiner leicht reduzier- bzw. oxydierbaren Struktur spielt das GSH bei der biologischen Oxydation, der Zellatmung eine wichtige Rolle. Das Redoxpotential einer Zelle wird neben GSH vor allem noch durch die Ascorbinsäure bestimmt.

"Da Glutathion nur in der Sulphydrylform wirksam und als reversibles Redoxsystem an der Zellatmung beteiligt ist, liegt es nahe, eine Verknüpfung zwischen Eiweißabbau und Zellatmung anzunehmen. In der normal atmenden Zelle, in der das Glutathion in der Disulfidform enthalten ist, findet nur eine geringe Proteolyse statt. Geht bei sinkender O_2 -Zufuhr Glutathion immer mehr in die GSH-Form über, so kommt die Proteolyse in Gang. Die Zelle, die ihren Energiebedarf nicht mehr durch oxydative Prozesse decken

kann, geht zur Energielieferung durch hydrolytische Vorgänge über" (Knick-Sadel 11).

Schließlich ist noch auf die entgiftende und abwehrsteigernde Wirkung des reduzierten Glutathions hinzuweisen. Für den Organismus giftige Substanzen können entweder direkt durch Bindung an die SH-Gruppe unschädlich gemacht werden oder das Gift kann an einzelne Bestandteile des GSH gebunden werden, die beim intermediären Abbau entstehen. Die Teilnahme des GSH an der Zellatmung kann auch als entgiftende Wirkung betrachtet werden.

Die Abwehr des Organismus kann dadurch unterstützt werden, daß das GSH das Vitamin C vor Oxydation schützt und das RES aktiviert (Gros-Kirnberger 7).

Wegen der schon geschilderten vielfältigen Aufgaben des GSH im Stoffwechsel ist anzunehmen, daß sich verschiedenartige Stoffwechseleränderungen auf den GSH-Spiegel im Blut auswirken würden.

Verschiedene Autoren, wie Gros-Kirnberger (6, 8), Knick-Sadel (11), Müsebeck (13), Helbig (10), Teichmann (21), Bona (2) und Otto (14) berichten von Schwankungen des GSH-Spiegels im Blut und zwar im Sinne einer Erhöhung bei Myxödem, Hypothyreose, Fettsucht, Polycythaemia vera, Leukämie und einer Erniedrigung bei Hepatopathie, Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Ulcus ventriculi et duodeni, Anämie, malignen Tumoren, Allgemeininfektionen.

Besonderes Interesse wurde in der Klinik den GSH-Veränderungen im Blut bei Schilddrüsenfunktionsstörungen entgegengebracht und untersucht, ob die GSH-Bestimmung zur Kombinationsdiagnostik bei Schilddrüsenerkrankungen neben der Grundumsatzbestimmung herangezogen werden kann.

Durch Beobachtung von Schilddrüsenfunktionsstörungen erkannte man einen Zusammenhang zwischen dem Glutathionspiegel im Blut und Stoffwechseleränderungen.

Die Schilddrüse reguliert in erster Linie die Intensität des Stoffwechsels. Bei Überfunktion sind alle Oxydationsvorgänge gesteigert, bei Unterfunktion reduziert. Wie oben beschrieben, ist das Glutathion eng mit der Zellatmung verknüpft. Bei Steigerung aller Verbrennungsvorgänge, bei denen nicht genügend Sauerstoff der Zelle zur Verfügung steht, wird das Glutathion vermehrt als Wasserstoffüberträger herangezogen. Außerdem synthetisiert eine durch Hyperthyreose geschädigte Leber weniger Glutathion (Helbig 10). Daraus schließt

man, daß der GSH-Spiegel im Blut bei Hyperthyreosen absinkt.

Gros-Kirnberger (8) kamen bei ihren Untersuchungen zu dem Schluß, daß die GSH-Bestimmung im Blut die Grundumsatzbestimmung sogar ersetzen könne, während Teichmann (21) und Bona (2) die GSH-Bestimmung zur Schilddrüsenfunktionsdiagnostik zwar als brauchbar, aber letztlich nicht allein verwendbar betrachten. Gros-Kirnberger (8) und Teichmann (21) bezeichneten jedoch beide im Gegensatz zu Bona (2) die Methode der GSH-Bestimmung als brauchbar zur Differentialdiagnose von echten Hyperthyreosen und Pseudohyperthyreosen.

Fragestellung

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, zu untersuchen, ob die GSH-Bestimmung zur Diagnostik von Hyperthyreosen geeignet ist und ob sie die Differentialdiagnose zwischen Hyperthyreose und Vegetativer Dystonie ermöglicht.

Dabei ist es für die Klinik erforderlich, eine möglichst einfache und relativ genaue Bestimmung für das GSH im Blut zu haben. (Man bestimmt nur das reduzierte Glutathion, weil es nach Heilmeyer (9) bis zu 90 % in dieser Form in den Erythrocyten vorliegt). Es kommen dafür nur zwei Methoden in Frage, die Rausch (18) und Rausch-Kirnberger (19) angegeben haben:

- 1.) Eine jodometrische Bestimmungsmethode
- 2.) eine kolorimetrische Bestimmungsmethode,

Die jodometrische Bestimmungsmethode nach Fujita und Numata, in der von Rausch (18) modifizierten Form, scheint nach Rausch-Kirnberger (19) die einfachste und schnellste zu sein, während die kolorimetrische Methode nach Rausch-Graul (20) zeitraubend und komplizierter ist und nur bei rein wissenschaftlichen Untersuchungen den Vorzug erhalten soll, weil ihr Spezifitätsgrad höher liegt als bei der jodometrischen Methode.

Ferner spricht für die Verwendung der jodometrischen Methode, daß fast alle GSH-Bestimmungen in der Literatur nach dieser Vorschrift ausgeführt wurden und man daher einen besseren Vergleich der Werte verschiedener Autoren anstellen kann. Allerdings scheint die Art des Enteiweißungsmittels die gefundenen Werte innerhalb der biologischen Schwankungsbreite zu beeinflussen. -

Eigene Untersuchungen

Für die GSH-Bestimmung bediente ich mich der von Rausch (18) angegebenen jodometrischen Methode, die folgende Vorschrift hat:

3 ccm Venenblut + 15 ccm aqua dest. 5 min. Haemolyse

a) 7 ccm 6 %ige Sulfosalicylsäure (SSS)

b) 12 ccm 5 %ige Metaphosphorsäure (MPS)

Schütteln bis zur vollständigen Mischung, filtrieren, zweimal 5,0 ccm Filtrat im Eisbad vorkühlen, dann 0,5 ccm 4 %ige KJ-Lösung + 10 Tropfen Stärkelösung und titrieren mit $\frac{n}{1000} \text{ KJO}_3$ -Lösung bis zum Auftreten einer Blaufärbung.

Berechnung: $1 \text{ ccm } \frac{n}{1000} \text{ KJO}_3 = 0,307 \text{ mg GSH};$

also $0,307 \cdot c \cdot F = \text{mg\% GSH.}$

Dabei ist $c = \text{verbrauchte ccm } \frac{n}{1000} \text{ KJO}_3\text{-Lösung.}$

F = Faktor, der angibt, wie oft die im titrierten Filtratanteil vorhandene Blutmenge in 100 ccm enthalten ist. In unserem Falle $F \text{ (MPS)} = 200;$ sowie $F \text{ (SSS)} = 167,7;$

Bei der Verwendung der in obiger Vorschrift angegebenen Chemikalien habe ich folgende Grundsätze befolgt:

Es wurden nur Chemikalien "pro analysi" verwendet. Die 4 % KJ-Lösung wurde alle drei Tage frisch angesetzt und darauf geachtet, daß eine Probe mit KJ-Lösung + Stärkelösung keine Spur Blaufärbung ergab.

Die Stärkelösung war 2 %ig.

Die $\frac{n}{1000} \text{ KJO}_3$ -Lösung stellte ich durch Verdünnen einer $\frac{n}{200} \text{ K}_2\text{O}_3$ -Titrisol-Lösung her.

Die 5 % Metaphosphorsäure erhielt ich durch Auflösen von festen, vor dem Abwiegen im Exsiccator getrockneten MPS-Stäbchen in kaltem aqua dest. Die MPS-Lösung wurde im Eisschrank aufbewahrt und jede Woche erneuert. Zur Titration benutzte ich eine Mikrobürette.

Als Emulgierungsmittel zog ich MPS der SSS vor, weil ich in Vorversuchen beobachtete, daß die SSS-Fällungen langsamer filtrierten und das Filtrat immer leicht getrübt war, während die Fällungen mit MPS schneller filtrierten und das Filtrat immer klar war. Bei 10 willkürlich ausgewählten Patienten stellte ich

wie Rausch (18) fest, daß die Mittelwerte der titrierten SSS-Filtrate gegenüber den MPS-Filtraten etwas höher lagen (siehe Tabelle I).

Tabelle I

Vergleich zwischen Ergebnissen von Eiweißfällungen mit Sulfosalicylsäure SSS und Metaphosphorsäure MPS in 10 Versuchen

Nr.	SSS			MPS		
	x_i	$x_i - x_o$	$(x_i - x_o)^2$	x_i	$x_i - x_o$	$(x_i - x_o)^2$
1	35,8	-4,2	17,6	35,6	-4,4	19,4
2	44,5	4,5	20,3	36,8	-3,2	10,2
3	41,9	1,9	3,61	40,5	0,5	0,25
4	49,6	9,6	92,01	46,6	6,6	43,6
5	36,3	-3,7	13,7	36,8	-3,2	10,2
6	45,5	5,5	30,4	43,5	3,5	12,2
7	30,1	-9,9	98,0	28,2	-11,8	139,24
8	49,6	9,6	92,01	47,8	7,8	61,0
9	40,4	0,4	0,16	37,4	-2,6	6,76
10	45,6	5,6	31,4	41,7	1,7	2,89
Σ	419,3		399,19	394,9		275,74

wobei $k = 10$; x_i = GSH-Wert; $x_o = 40$; $\bar{x}$ = Mittelwert

$$\bar{x}_{SSS} = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k x_i$$

$$\bar{x} = 41,93 \text{ mg\%}$$

$$\sigma^2 = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k (x_i - x_o)^2 - (\bar{x} - x_o)^2$$

$$\sigma = \pm 6,15 \text{ mg\%}$$

MPS

$$\bar{x} = 39,4 \text{ mg\%}$$

$$\sigma = \pm 5,31 \text{ mg\%}$$

Durch diese jodometrische Methode wird das GSH nicht spezifisch erfaßt. Man macht sich dabei nur die reduzierende Eigenschaft des GSH zunutze und titriert solange mit J⁺-Ionen, bis alles GSH in GS-SG übergeführt ist, d. h. bis die Stärke blaufärbt wird. Neben GSH werden außerdem Cystein und Ascorbinsäure erfaßt, weil sie ebenfalls reduzierende Eigenschaften haben. Der Blutspiegel dieser Substanzen ist aber so gering, daß sie gegenüber dem GSH vernachlässigt werden können.

Bei der Verarbeitung des Untersuchungsmaterials ist nach Rausch-Kirnbberger (19) folgendes zu beachten:

Das aus der Vene entnommene Blut muß sofort haemolysiert werden und darf nicht mit Oxalat ungerinnbar gemacht werden, da nach einiger Zeit sonst Wertdifferenzen bis zu 15 % auftreten. Wenn die Haemolyse länger als 10 Minuten dauert, ergeben sich GSH-Werte, die außerhalb der methodischen Streuung liegen. Nach der Enteiweißung dürfen die Filtrate nicht länger als 1 - 3 Stunden aufbewahrt werden.

Die Filtrate müssen in ein Eisbad gebracht werden, da dann nach Fujita und Numata (3) kein Verdünnungseffekt auftritt und der Jodverbrauch proportional der GSH-Konzentration ist.

Alle Metallspuren sind vom Untersuchungsmaterial fernzuhalten.

Wie vorgeschrieben, machte ich von jedem Versuch Doppelbestimmungen. Durch statistische Berechnung ermittelte ich den Genauigkeitsgrad meiner GSH-Bestimmungen. Da sich eine größere Anzahl der GSH-Werte öfter wiederholt, machte ich nur eine Stichprobe bei 30 Wertepaaren. Ich verwandte die χ^2 -Funktion zur Fehlerbeurteilung nach Gebelein-Heite (5). Dazu Tabelle II.

Rausch-Kirnbberger (19) untersuchten auch die Abweichungen der GSH-Werte, die durch die physiologischen Varianten bei den Probanden auftraten.

- 1.) Es wurde keine Altersabhängigkeit der GSH-Werte gefunden.
- 2.) Hinsichtlich des Geschlechts der Probanden trat kein wesentlicher Unterschied bei den GSH-Werten auf.
- 3) Das rote Blutbild des Probanden muß beachtet werden, da sich das GSH im Blut nur in den Erythrocyten befindet (Glutathionindex nach Gabbe (4).
- 4.) Die GSH-Schwankungen in Bezug auf Nahrungsaufnahme des Probanden waren nicht nennenswert.
- 5.) Durch verschiedene Tages- und Jahreszeiten wurde keine sichere Beeinflussung des GSH-Spiegels festgestellt.

Tabelle II

Anwendung der χ^2 -Funktion zur Fehlerbeurteilung an Hand von Doppelbestimmungen bei GSH-Werten in mg%

$$\text{I. } \sigma^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^m n_i \sigma_i^2 \text{ mit } \sum_{i=1}^m n_i = n \quad \text{II. } S^2 = \frac{n}{n-m} \sigma_i^2$$

Auswertung von 30 Doppelbestimmungen von GSH-Werten

Nr.	n_i	x_1	x_2	$n_i \sigma_i^2$	$n_i \sigma_i^2$
1	2	33,15	31,9	1,54	0,77
2	2	30,7	31,92	1,48	0,74
3	2	39,29	40,32	1,04	0,52
4	2	41,75	42,36	0,38	0,19
5	2	34,38	34,38	0	0
6	2	29,47	30,08	0,38	0,19
7	2	42,36	44,2	3,40	1,70
8	2	38,06	38,68	0,38	0,19
9	2	36,2	35,6	0,36	0,18
10	2	36,68	38,06	0,38	0,19
11	2	44,20	44,82	0,38	0,19
12	2	36,22	36,22	0	0
13	2	41,13	41,75	0,38	0,19
14	2	34,38	34,99	0,36	0,18
15	2	33,15	33,77	0,38	0,19

Tabelle II

Nr.	n_i	x_1	x_2	$n_i \sigma_i^2$	$n_i \tilde{\sigma}_i^2$
16	2	46,66	46,66	0	0
17	2	41,13	42,36	1,48	0,74
18	2	35,61	36,22	0,36	0,18
19	2	41,75	42,98	1,48	0,74
20	2	29,47	30,08	0,38	0,19
21	2	42,36	44,20	3,40	1,70
22	2	33,15	33,77	0,38	0,19
23	2	38,06	38,68	0,38	0,19
24	2	34,99	35,6	0,36	0,18
25	2	36,2	35,6	0,38	0,19
26	2	41,1	41,7	0,38	0,19
27	2	41,7	42,33	0,38	0,19
28	2	36,22	34,99	1,48	0,74
29	2	37,45	38,06	0,38	0,19
30	2	42,36	41,7	0,43	0,21

$$n = 60; \sum n_i \sigma_i^2 = 11,24; \quad m = 30$$

Nach I und II folgt:

$$s^2 = 0,374 \text{ mg}\%; \quad s = \pm 0,61 \text{ mg}\%;$$

Der Genauigkeitsgrad der 30 GSH-Bestimmungen ist

$$s = \pm 0,61 \text{ mg}\%$$

Trotz dieser oben genannten als unwesentlich zu betrachtenden Einflüsse, hat praktisch kein Proband "seinen konstanten" GSH-Spiegel im Blut. Als Beispiel mag ein Gesunder dienen, der an verschiedenen Tagen und Tageszeiten folgende GSH-Werte aufwies:

40,39 mg%	40,7 mg%	41,13 mg%
45,0 mg%	44,82 mg%	

Um auch diesen Fehler geringer zu machen, nahm ich wie Rausch-Kirnbberger (19) das Blut bei allen Versuchen nur morgens bei nüchternen Probanden ab. Das Untersuchungsmaterial stammt aus der internen Abteilung des Krankenhauses vom III. Orden, Nymphenburg, München.

Methodik

Da ich für meine Untersuchungen einen adäquaten Vergleichswert benötigte, bestimmte ich bei 88 stoffwechselgesunden Personen (Männer und Frauen gleichmäßig verteilt) in der Klinik den Mittelwert $\bar{x}$ und die Streuung σ des GSH-Spiegels im Blut.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Gebelein-Heite (5). Jeder GSH-Wert in mg% unter x_i ist das arithmetische Mittel von zwei Versuchswerten (siehe Tabelle III).¹

Der errechnete Mittelwert $\bar{x}$ betrug 41,72 mg% GSH. Dieser Wert liegt den folgenden Untersuchungen als Normalwert zugrunde. Bei 27 von den 88 stoffwechselgesunden Patienten wurde vor der Blutentnahme eine Grundumsatzbestimmung nach Knipping durchgeführt. Die Grundumsatzwerte lagen alle im Bereich der Norm (unter + 20 %).

Nun wurde untersucht, wie sich die GSH-Werte bei Patienten mit klinisch einwandfreien Zeichen einer Hyperthyreose und M. Basedow verhalten. (Leider standen mir keine unbehandelten Fälle von Hypothyreose zur Verfügung.) Dazu wählte ich 24 Patienten aus, bei denen vorher durch eingehende Untersuchungen (Blutbild, Senkung, RR, Harnuntersuchung, Leberfunktionsproben, Rö.) Infekte, Ulcera, Carcinome, Diabetes mellitus und primäre Leberschädigungen ausgeschlossen worden waren. Vor der Blutentnahme wurde der Grundumsatz nach Knipping bestimmt. Der Durchschnittswert betrug 151,04 % GU. In Tabelle IV sind die gefundenen GSH-Werte bei echten Hyperthyreosen zusammengestellt. Als Mittelwert $\bar{x}$ fand ich 33,21 mg% GSH. Die Variationsstreuung σ betrug $\pm 3,3$ mg%.

Tabelle III

Tabelle zur Berechnung von Mittelwert und Streuung

x_i	$x_i - x_o$	$(x_i - x_o)^2$	x_i	$x_i - x_o$	$(x_i - x_o)^2$
47,2	7,2	52,0	36,2	- 3,8	14,4
42,3	2,3	5,3	38,0	- 2,0	4,0
42,9	2,9	8,4	40,5	0,5	0,25
42,3	2,3	5,3	42,3	2,3	5,3
41,1	1,1	1,21	46,6	6,6	43,5
42,3	2,3	5,3	38,8	- 1,2	1,44
39,3	- 0,7	0,49	45,0	5,0	25,0
38,6	- 1,4	1,96	46,6	6,6	43,5
41,7	1,7	2,89	43,5	3,5	12,25
40,5	0,5	0,25	47,8	7,8	61,0
42,3	2,3	5,3	41,7	1,7	2,89
36,2	- 3,8	14,4	40,3	0,3	0,9
46,6	6,6	43,5	40,5	0,5	0,25
38,8	- 1,2	1,44	40,7	0,7	0,49
37,4	- 2,6	6,76	49,1	9,1	81,0
47,2	7,2	52,0	40,7	0,7	0,49
42,3	2,3	5,3	41,7	1,7	2,89
42,9	2,9	8,4	42,3	2,3	5,3
42,3	2,3	5,3	40,3	0,3	0,9
41,1	1,1	1,21	41,7	1,7	2,89
47,8	7,8	61,0	40,3	0,3	0,9
42,3	2,3	5,3	41,0	1,0	1,0

Tabelle III

x_i	$x_i - x_0$	$(x_i - x_0)^2$	x_i	$x_i - x_0$	$(x_i - x_0)^2$
44,8	4,8	23,0	42,7	2,7	7,3
40,3	0,3	0,9	41,7	1,7	2,9
38,7	- 1,3	1,69	44,8	4,8	23,0
36,8	- 3,2	10,2	41,7	1,7	2,9
37,5	- 2,5	6,25	42,9	2,9	8,4
40,4	0,4	0,16	43,5	3,5	12,2
47,8	7,8	61,0	42,3	2,3	5,3
50,3	10,3	100,6	42,4	2,4	5,76
40,3	0,3	0,9	36,8	- 3,2	10,2
47,8	7,8	61,0	36,8	- 3,2	10,2
40,7	0,7	0,49	36,2	- 3,8	14,4
41,1	1,1	1,21	38,6	- 1,4	1,96
38,8	- 1,2	1,44	36,2	- 3,8	14,4
36,8	- 3,2	10,2	39,2	- 0,8	0,64
37,4	- 2,6	6,75	38,6	- 1,4	1,96
38,6	- 1,4	1,96	36,8	- 1,2	1,44
40,5	0,5	0,25	39,9	- 0,1	0,01
46,6	6,6	43,6	39,2	- 0,8	0,64
46,0	6,0	36,0	36,8	- 3,2	10,2
43,5	3,5	12,2	40,5	0,5	0,25
49,6	9,6	92,0	46,6	6,6	43,6
47,8	7,8	61,0	43,5	3,5	12,2

$$\bar{x} = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K x_i \quad \sigma^2 = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K (x_i - x_0)^2 - (\bar{x} - x_0)^2$$

wobei $K = 88$; $x_0 = 40$; $x_i = \text{GSH-Wert}$

$$\bar{x} = \frac{41,72 \text{ mg}\%}{\text{Mittelwert}}$$

bei Gesunden

$$\sigma = \frac{+ 3,3 \text{ mg}\%}{\text{Streuung}}$$

Tabelle IV

Tabelle zur Berechnung von Mittelwert und Streuung

x_i	$x_i - x_0$	$(x_i - x_0)^2$
34,8	4,8	23,01
34,9	4,9	24,0
33,15	3,15	9,91
34,3	4,3	18,42
33,7	3,7	13,7
34,9	4,9	24,0
35,6	5,6	31,4
27,6	- 2,4	5,77
35,6	5,6	31,4
30,7	0,7	0,49
33,7	3,7	13,7
37,4	7,4	54,98
26,4	- 3,6	13,0
34,9	4,9	24,0
36,2	6,2	38,4
30,0	0	0
36,2	6,2	38,4
29,4	- 0,6	0,36
35,6	5,6	31,4
31,9	1,9	3,6
24,5	- 5,5	30,03
36,2	6,2	38,4
34,3	4,3	18,42
36,2	6,2	38,4

wobei $k = 24$;

$x_0 = 30$;

$x_i = \text{GSH-Wert}$

$$\bar{x} = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K x_i$$

$$\sigma = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K (x_i - x_0)^2 - (\bar{x} - x_0)^2$$

Mittelwert und Streuung bei echten Hyperthyreosen

$$\bar{x} = \underline{\underline{33,21 \text{ mg\%}}}$$

$$\sigma = \underline{\underline{+ 3,4 \text{ mg\%}}}$$

Das Ergebnis für $\bar{d}$ bei den Hyperthyreosen weist zweifellos einen beträchtlichen Unterschied gegenüber $\bar{d} = 41,72 \text{ mg\%}$ bei Gesunden auf. Zur Feststellung einer signifikanten Differenz zwischen GSH-Wert bei Gesunden und Hyperthyreosen, wendete ich die sog. t-Funktion nach Student an (Gebelein-Heite 5).

$$t = \frac{\bar{d}_2 - \bar{d}_1}{\sqrt{\frac{\sigma_2^2}{n_1} + \frac{\sigma_1^2}{n_2}}}$$

Die Grenze des Zufallsbereichs liegt nach Gebelein-Heite bei

$$t_{3\sigma} = 3 + \frac{10}{N}$$

Für t errechnete ich einen Wert von 11,3, für Q einen Wert von 3,09.

Damit ist die Signifikanz für $\bar{d} = 33,21 \text{ mg\%}$ gegenüber $\bar{d} = 41,72 \text{ mg\%}$ erwiesen.

Bei der Grundumsatzbestimmung der klinisch manifesten Hyperthyreosen konnte ich beobachten, daß die Grundumsatzwerte nicht immer der richtige Ausdruck für das klinische Bild waren. Braun (zit. in Teichmann 21) fand eine Grundumsatzsteigerung in 61,8 % der Fälle von Schilddrüsenüberfunktion. Andererseits gibt es auch Thyreotoxikosen ohne Grundumsatzerhöhung. Ferner ist die respiratorische Grundumsatzbestimmung in der Klinik, von einer ambulanten Untersuchung ganz abgesehen, von erheblichen Fehlerquellen belastet. Es ist schwierig, beim Patienten völlige seelische und körperliche Ruhe zu erreichen. Angst und psychische Unruhe erhöhen den Sauerstoffverbrauch ebenso, wie mangelnde Muskelentspannung (Gros-Kirnberger 8). Weitere Ungenauigkeiten bei der Grundumsatzbestimmung ergeben sich bei Leukämie, Perniciosa, Carcinom, Lymphogranulom, Sepsis lenta, Polyarthrit acuta, Diabetes mellitus und bei vegetativer Dystonie (Pseudohyperthyreose).

Gerade letzteres Krankheitsbild liefert oft über die Norm erhöhte Grundumsatzwerte, ohne Anhaltspunkte in den übrigen Laborbefunden und führt deshalb zu Schwierigkeiten bei der Differentialdiagnose gegenüber den echten Hyperthyreosen.

Aus diesem Grund machte ich bei 7 Patienten mit klinisch diagnostizierter Vegetativer Dystonie GSH-Bestimmungen im Blut (siehe Tabelle V).

Der Mittelwert $\bar{d}$ betrug dabei $41,01 \text{ mg\% GSH}$.

Die Variationsstreuung σ betrug $+ 2,67 \text{ mg\% GSH}$.

Die GSH-Werte bewegten sich also im Normalbereich.

Tabelle V

Tabelle zur Berechnung von Mittelwert und Streuung

Nr.	x_i	$x_i - x_o$	$(x_i - x_o)^2$
1	37,4	- 2,6	6,75
2	39,29	- 0,71	0,50
3	40,5	0,5	0,25
4	46,6	6,6	43,5
5	41,7	1,7	2,89
6	39,9	- 0,1	0,1
7	41,7	1,7	2,89

wobei $k = 7$; $x_o = 40$; $x_i = \text{GSH-Wert}$

$$\bar{x} = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k x_i$$

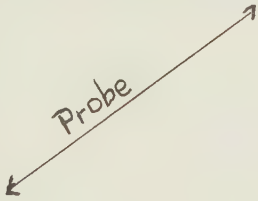
$$\bar{x} = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k (x_i - x_o)^2 - (\bar{x} - x_o)^2$$

$$\bar{x} = \underline{41,01 \text{ mg\%}}; \quad \bar{s} = \underline{\frac{1}{2} 2,67 \text{ mg\%}}$$

Mittelwert und Streuung bei Pseudohyperthyreosen.

Tabelle VI

Berechnung des Korrelationskoeffizienten r aus einer Korrelationstafel

v \ u	u	o	1	2	3	4	5	fy	fy · v	fy · v ²	U	U · v
	x \ y	10-25	25-40	40-55	55-70	70-85	85-100					
o	20-25					1		1				
1	25-30		1				3	4	4	4	16	16
2	30-35	1	5	1	4		1	12	24	48	24	48
3	35-40	8	8	2				18	54	162	12	36
4	40-45	16	3					19	76	304	3	12
5	45-50	3	1					4	20	100	1	5
fx		28	18	3	4	1	4	58	178	618	56	117
fx · u			18	6	12	4	20	60				
fx · u ²			18	12	36	16	100	182				
V			52	8	8		5	73				
V · u			52	16	24		25	117				

Maßkorrelation r von 2 Wertereihen x und y ;

$$r = \frac{\frac{1}{n} \sum [(x \cdot y)] - \bar{x} \cdot \bar{y}}{\sigma_x \cdot \sigma_y} ; \text{ wobei } n = 58;$$

$$r = - 0,72$$

=====

Normalerweise soll sich der GSH-Wert im Blut umgekehrt verhalten wie der Grundumsatzwert. Zwar werden bei höheren Grundumsatzwerten stärker erniedrigte GSH-Werte gefunden, aber es entspricht 2 oder 3 gleichen GSH-Werten bei weitem nicht ein einziger Grundumsatzwert. Es handelt sich also um kein genau reziprokes oder funktionelles Verhalten von GSH und Grundumsatz zueinander, sondern es handelt sich hier nur um eine korrelative Abhängigkeit zwischen Grundumsatz und GSH im Blut (Teichmann 22).

Zur Beurteilung der GSH-Bestimmung im Vergleich mit der Grundumsatzbestimmung habe ich die Enge der Korrelation zwischen diesen Größen durch statistische Berechnung des Korrelationskoeffizienten r ermittelt. Dazu nahm ich 58 Wertepaare von Gesunden, echten Hyperthyreosen und vegetativen Dystonien (siehe Tabelle VI).

Es ergab sich ein Korrelationskoeffizient r von $-0,72$. Diesen Wert prüfte ich durch die sog. Nullhypothese nach Anderson (1) auf seine Signifikanz. Nach Formel

$$\sigma_r = \frac{1}{\sqrt{n-1}}$$

liegt der empirische Korrelationskoeffizient $r = -0,72$ außerhalb des Zufallsbereichs. Also besteht eine relativ enge, negative (umgekehrte) Korrelation zwischen Grundumsatzwerten und GSH-Werten.

Das Bestimmtheitsmaß B läßt sich aus dem Korrelationskoeffizienten berechnen: $B = r^2$; $B = 0,5184$.

Darnach lassen sich 51,84 % der Streuung des GSH-Gehaltes des Blutes aus der Veränderung des Grundumsatzes durch lineare Regression erklären (Teichmann 21). Mathematisch gesehen werden die übrigen 48 % der Streuung des GSH-Gehaltes des Blutes durch Einflüsse bestimmt, die mit der Grundumsatzveränderung nichts zu tun haben.

Eine weitere Bestätigung des gefundenen Korrelationskoeffizienten $r = -0,72$ sollen die Regressionslinien "im weiteren Sinn" ablegen (siehe Tabelle VII).

"Sind die Beziehungslinien wesentlich gewölbt, so kommt stets $r^2 (= b)$ bei der Rechnung kleiner heraus als es der tatsächlichen Enge des Zusammenhangs zwischen den Größen x und y entspricht. Es besteht also die Gefahr, daß bei schematischer Anwendung des Korrelationskoeffizienten r ein "stochastischer" Zusammenhang unterschätzt wird (Gebelein - Heite 5).

Tabelle VII

Tabelle zur Berechnung von Regressionslinien im weiteren Sinn

		10-25	25-40	40-55	55-70	70-85	85-100	%GU+100%	
	$\begin{array}{c} x_i \\ y_j \end{array}$	-2	-1	0	1	2	3	Summe $y_j \cdot f_y$	
20-25	3					6		6	3
25-30	2		-2				18	16	8
30-35	1	-2	-5	0	4		3	0	12
35-40	0	0	0	0				0	0
40-45	-1	32	3					35	-19
45-50	-2	12	2					14	18
mg%GSH	Summe	42	-2	0	4	6	21	71	-4
	$x_i \cdot f_x$	-56	-18	0	4	2	12	-56	

Formel zur Berechnung von $\bar{x}_j$ und $\bar{y}_i$;

$$\bar{x}_j = \frac{i=1 \sum_{j=1}^e x_i m_{i,j}}{f_y} ; \quad \bar{y}_i = \frac{j=1 \sum_{i=1}^e y_j m_{i,j}}{f_x}$$

Tabelle VII

Graphische Darstellung der Regressionslinien im weiteren Sinn

x_i	-2	-1	0	+1	+2	+3
$\bar{y}_i$	-0,75	+0,11	0,33	+1	+3	+1,75

y_j	+3	+2	+1	0	-1	-2
$\bar{x}_j$	+2	+2	0	-1,33	-1,84	-1,75

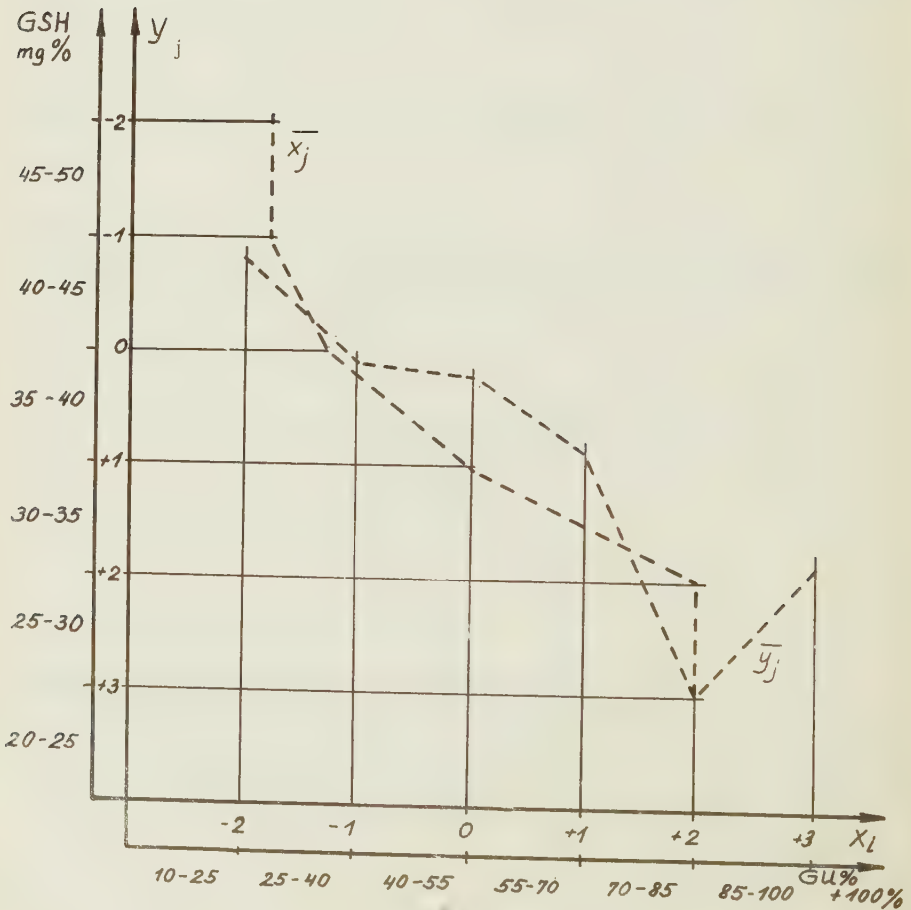


Tabelle VIII

Berechnung der Regressionslinien für GU und GSH-Werte

$$\begin{array}{ll} \text{I. } \alpha n + b \sum x = \sum y & \text{II. } \alpha n + \beta \sum y = \sum x \\ \alpha \sum x + b \sum x^2 = \sum x \cdot y & \alpha \sum y + \beta \sum y^2 = \sum y \cdot x \end{array}$$

$$x' = a + by; \text{ Regressionsgleichungen; } y' = \alpha + \beta x;$$

wobei x = GU-Wert; y = GSH-Wert; $n = 58$;

$$\text{I. } x' = 359,33 - 5,94y;$$

$$\text{II. } y' = 81,53 - 0,326x;$$

In die Regressionsgleichungen I und II werden beliebige Werte von x und y eingesetzt.

Tabelle VIII

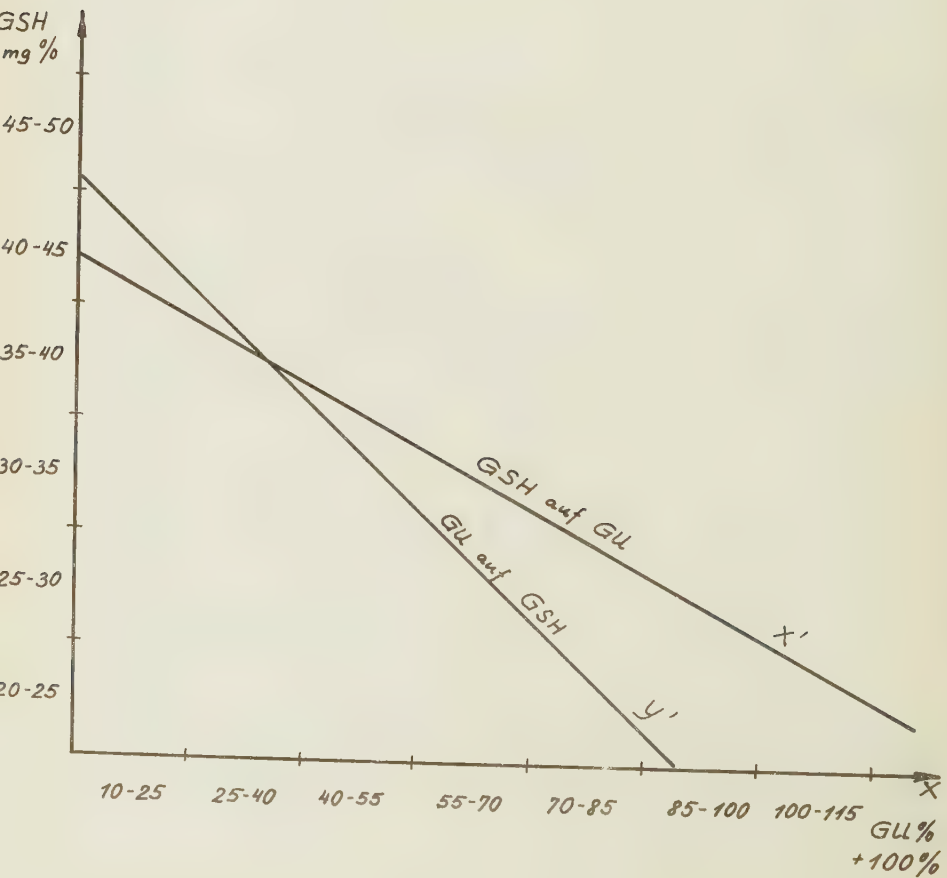
Graphische Darstellung der Regressionslinien

$$x' = 359,33 - 5,94y;$$

$$y' = 81,53 - 0,326x;$$

y	36,2	41,7	35,6
x'	144,31	111,64	147,87

x	124	153
y'	41,11	31,66



Der korrelative Zusammenhang zwischen Grundumsatz und GSH-Bestimmung kann noch deutlicher gemacht werden, wenn man die einfachen Regressionsgeraden zeichnet. Dabei ist aber zu beachten, daß die beiden Regressionsgeraden x^* und y^* nicht auseinander ableitbar sind. Gegebene Werte der einen Veränderlichen lassen sich nicht bestimmten Werten der anderen zuordnen, da es sich nicht um eine funktionelle, sondern nur um eine korrelative Abhängigkeit handelt (Teichmann 22) (siehe Tabelle VIII).

Nur im Schnittpunkt der beiden Regressionsgeraden ist zu ersehen, wie groß im Durchschnitt die Werte des Merkmals y für einen bestimmten Merkmalswert x sind und umgekehrt!

Nachdem die Bestimmung des Korrelationskoeffizienten r und des Bestimmtheitsmaßes B gezeigt haben, daß der wechselseitige Einfluß zwischen GSH-Gehalt im Blut und Grundumsatzwert nicht dominierend ist, gilt es jetzt noch, einige wesentliche andere Einflüsse näher zu betrachten, die die Größe des GSH-Wertes mitbestimmen.

Eingangs wurde erwähnt, daß bei echten Hyperthyreosen der GSH-Wert gegenüber dem Normalwert erniedrigt ist, ebenfalls bei Hepatopathie, Diabetes mellitus, Ulcus ventriculi et duodeni, Allgemeininfektionen und Carcinome. Gros-Kirnberger (7) wiesen darauf hin, daß die GSH-Werte bei Leberparenchymschäden (nach Hepatitis epidemica, Stauungsikterus, Stauungsleber, dekompensierte Lebercirrhose) vermindert sind. Es wird angenommen, daß das GSH verstärkt zur Entgiftung herangezogen und gleichzeitig durch die geschädigte Leber vermindert synthetisiert wird.

Otto (14, 15) untersuchte den Zusammenhang von Diabetes mellitus und Glutathion. Er fand, daß sich die Blutzuckerwerte reziprok zu den GSH-Werten im Blut verhielten. Die Glutathionsynthese ist beim Diabetes mellitus u. a. durch den Glycogenmangel in der Leber und gleichzeitige Leberschädigung bedingt. Andererseits fand Müsebeck (13) eine Erhöhung des GSH-Spiegels im Blut nach Insulininjektionen. Der gleiche Autor beschreibt auch eine GSH-Erniedrigung bei Ulcuskranken. "Bei Magenkranken wird eine hormonale Regulationsstörung im Sinne eines chronischen Stress vermutet".

Dabei würde die Hypophyse ständig vermehrt ACTH ausschcheiden. (Man weiß, daß ACTH und Adrenalin eine GSH-Erniedrigung bewirken.) Die Entfernung des Ulcus durch Operation normalisierte das GSH-Verhalten.

Nach Otto (16) und Gros-Kirnberger (7) lassen chronische Infekte und Carcinome ebenfalls das GSH im Blut absinken. Außerdem machen sie bei

chronischen Infekten die gesteigerte Gewebsoxydation für die GSH-Verminde-
rung verantwortlich.

Otto (17) fand eine signifikante GSH-Verminde-
rung bei Carcinom-
krankungen. Nach seiner Ansicht wird dabei das GSH vornehmlich bei Entgiftung
der Krebstoxine vermehrt verbraucht.

Diese Tatsachen weisen ja klar darauf hin, daß die GSH-Bestimmung im Blut
keine ausgesprochen spezifische Methode zur Diagnose von Schilddrüsener-
krankungen ist.

Deshalb machte ich bei 40 Kranken mit Leberschaden, Ulcus ventriculi et
duodeni, Diabetes mellitus und Infekten eine Untersuchung des GSH-Wertes
im Blut, um feststellen zu können, inwieweit diese Krankheiten den GSH-
Gehalt des Blutes beeinflussen. Kranke mit Carcinomen wurden nicht unter-
sucht, weil sie in der Literatur eingehend behandelt wurden. Ich schloß sie
von vornherein aus.

Die Aufstellung der Ergebnisse ist aus Tabelle IX zu ersehen. Mit $\bar{x} = 32,1 \text{ mg\%}$
GSH liegen die Mittelwerte dieser Krankheitsbilder sehr nahe an dem bereits
angegebenen Mittelwert von $33,21 \text{ mg\%}$ GSH bei echten Hypertthyreosen.

Tabelle IX

Tabelle zur Berechnung von Mittelwert und Streuung

Hepatopathie

Diabetes mellitus

x_i	$x_i - x_0$	$(x_i - x_0)^2$	x_i	$x_i - x_0$	$(x_i - x_0)^2$
31,3	1,3	1,69	30,7	0,7	0,49
25,9	-4,1	16,8	33,15	3,15	9,9
33,4	3,4	11,59	39,2	9,2	84,9
27,0	-3,0	9,0	34,38	4,38	19,2
33,15	3,15	9,9	29,4	-0,6	0,36
25,9	-4,1	16,8	34,38	4,38	19,2
35,6	5,6	31,4	28,84	-1,16	1,34
30,7	0,7	0,49	19,64	-10,36	107,3
31,9	1,9	3,61	35,6	5,6	31,4
20,08	-9,92	98,1	35,6	5,6	31,4
30,02	0,02	-	31,9	1,9	3,61
31,9	1,9	3,61	36,2	6,2	38,5
36,2	6,2	38,5	37,4	7,4	54,9
34,9	4,9	24,0	36,2	6,2	38,5
39,29	9,29	86,0	35,3	5,3	28,0
30,08	0,08	-	28,5	-1,5	2,25
32,5	2,5	6,25	33,7	3,7	13,7
31,9	1,91	3,61	34,9	4,9	24,0
33,15	3,15	9,9	35,6	5,6	31,4
30,7	0,7	0,49	28,2	-1,8	3,24

Ulcus

Infekte

$$\bar{x} = \frac{1}{K} \sum_{i=1}^K x_i ;$$

$$\sigma^2 = \frac{1}{K} \sum (x_i - x_0)^2 - (\bar{x} - x_0)^2$$

wobei x_i = GSH-Wert; $k = 40$; $x_0 = 30$; $\bar{x} = 32,1 \text{ mg\%}$; $\sigma = \pm 4,28 \text{ mg\%}$

Mittelwert $\bar{x}$ und Streuung σ bei Hepatopathie, Ulcus, Diabetes mellitus und Infekt.

Diskussion der Ergebnisse

1. Zuerst wurde bei 10 Blutproben untersucht, ob die Verwendung von verschiedenen Enteiweißungsmitteln die GSH-Werte beeinflussen kann. Wie Rausch (18) stellte ich bei SSS-Fällungen etwas höhere GSH-Werte fest als bei MPS-Fällungen. Dieser Unterschied dürfte jedoch innerhalb der methodischen Streuung liegen.
2. Bei 30 Stichprobenpaaren ermittelte ich einen Genauigkeitsgrad meiner GSH-Bestimmungen mit $\pm 0,61 \text{ mg\%}$. Das Streuungsquadrat betrug $0,374 \text{ mg\%}$. Rausch (18) fand aus 20 GSH-Bestimmungen mit MPS eine Fehlerstreuung von $\pm 0,445 \text{ mg\%}$. Diese Werte weichen nicht wesentlich voneinander ab.
3. Der GSH-Durchschnittswert von 88 Stoffwechselgesunden betrug $41,72 \text{ mg\%}$. Für die Variationsstreuung errechnete ich $\pm 3,3 \text{ mg\%}$. Er stimmt mit dem von Otto (14) angegebenen Wert von $41,51 \text{ mg\%}$ praktisch überein. Teichmann (22) gibt einen Mittelwert von $45,1 \text{ mg\%}$ an. Rausch (18) einen wesentlich niedrigeren mit $37,64 \text{ mg\%}$. Diese Differenzen ergeben sich wahrscheinlich aus der Auswahl der gesunden Probanden. Während vollkommen gesunde Probanden GSH-Werte um $45 \text{ mg\%}$ liefern, liegen die Mittelwerte von "gesunden" Klinikpatienten etwas tiefer. Gros-Kirnberger (7) bezeichnen GSH-Werte zwischen 40 und $50 \text{ mg\%}$ als normal. Meine errechneten Werte für Gesunde liegen in diesem Bereich.
4. Als Mittelwert für 24 echte Hyperthyreosen fand ich $\bar{x} = 33,21 \text{ mg\%}$ GSH. Die Variationsstreuung betrug $\pm 3,3 \text{ mg\%}$. Mit der t-Funktion nach Student wurde die Signifikanz der Werte bei Hyperthyreosen gegenüber Gesunden bewiesen. Wie Teichmann (21) und Bona (2) fand ich erniedrigte GSH-Werte.
5. Ferner wurden Grundumsatzwert und GSH-Wert bei 7 Patienten mit Pseudohyperthyreosen (Vegetativer Dystonie) bestimmt. Die Grundumsatzwerte waren etwas erhöht, die GSH-Werte lagen mit durchschnittlich $41,01 \text{ mg\%}$ im Bereich der Norm. Ich schließe mich der Ansicht von Gros-Kirnberger (8) und Teichmann (22) an, die die GSH-Bestimmung zur Differentialdiagnose zwischen echten Hyperthyreosen und Vegetativer Dystonie für geeignet halten. Bona (2) bestritt diese Branchbarkeit; denn er fand die GSH-Werte bei Vegetativen Dystonien mit einer Überfunktion des Sympathikus noch geringer als bei leichten Hyperthyreosen.
6. Mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,72$ wurde die korrelative

Abhängigkeit zwischen Grundumsatz und Glutathionwert statistisch gesichert. Gegenüber Teichmann (21), der einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,50$ fand, ist bei meinen Untersuchungen der Korrelationszusammenhang mit $r = -0,72$ stärker. Dieser Unterschied mag daraus resultieren, daß mir nur ausgewählte Patienten zur Verfügung standen und die zu vergleichenden Grundumsatzwerte durch verschiedene Bestimmungsmethoden etwas differieren.

Die Enge des korrelativen Zusammenhangs wurde noch durch die Beziehungslinien im weiteren Sinne bestätigt. Sie weisen deutliche Krümmungen auf.

7. Schließlich wurden noch andere Einflüsse untersucht, die wie die Hyperthyreose eine GSH-Senkung im Blut bewirken. Dazu wählte ich 40 Patienten aus, die an Hepatopathie, Ulcus ventriculi et duodeni Diabetes mellitus und Allgemeininfektionen litten. Der Mittelwert dieser GSH-Bestimmungen betrug hier $\bar{x} = 32,1 \text{ mg\% GSH}$. Die Variationsstreuung σ betrug in diesem Fall $\pm 4,28 \text{ mg\%}$, also nahe am Wert der Hyperthyreosen. Wie Teichmann (22) komme ich zu dem Schluß, daß unbedingt auf den Ausschluß dieser oben genannten Krankheiten (und Carcinome) geachtet werden muß, wenn man aus dem GSH-Wert auf die Schilddrüsenfunktion schließen will.
8. Mit Gros-Kirnberger (8) und Teichmann (21, 22) stimme ich im Gegensatz zu Bona (2) überein, daß die GSH-Bestimmung im Blut zur Diagnose von echten Hyperthyreosen und zur Differentialdiagnose zwischen Hyperthyreosen und Vegetativer Dystonie geeignet ist, wenn man die oben genannten Krankheitsbilder ausschließt und die GSH-Bestimmung unter Grundumsatzbedingungen durchführt. Im Gegensatz zu Gros-Kirnberger (8) und übereinstimmend mit Teichmann (21, 22) und Bona (2) fand ich, daß die GSH-Bestimmung im Blut die Grundumsatzbestimmung nicht ersetzen kann, weil, durch das Bestimmtheitsmaß ausgedrückt, der wechselseitige Einfluß nicht dominierend ist. Folglich kann die GSH-Bestimmung die Grundumsatzbestimmung nur unterstützen und evtl. bei Zweifelsfällen entscheidend sein.

Es gibt heute modernere Untersuchungsmethoden zur Schilddrüsenfunktionsdiagnostik, wie Jodanalyse des Serums oder den Radiojodtest, aber sie können oft wegen ihrer technischen Schwierigkeiten nicht in allen Laboratorien durchgeführt werden (Teichmann 21).

Daher bietet sich also die GSH-Bestimmung zur Kombinationsdiagnostik von Schilddrüsenkrankungen als ein einfaches und schnelles Verfahren für die Klinikpraxis an.

Zusammenfassung

- A. 1. In vorliegender Arbeit wird untersucht, ob die GSH-Bestimmung im Blut zur Diagnostik von Hyperthyreosen geeignet ist und ob sie die Differentialdiagnose zwischen Hyperthyreose und Vegetativer Dystonie zuläßt.
2. Gros-Kirnberger (8) gaben an, daß die GSH-Bestimmung die Grundumsatzbestimmung sogar ersetzen könne, während Teichmann (21) und Bona (2) die GSH-Bestimmung zur Schilddrüsenfunktionsdiagnostik zwar als brauchbar, aber letztlich nicht allein verwendbar bezeichnen. Gemeinsam betrachten Gros-Kirnberger (8) und Teichmann (21) im Gegensatz zu Bona (2) die GSH-Bestimmung als brauchbar zur Differentialdiagnose von echten Hyperthyreosen und Pseudohyperthyreosen.
3. Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, die Brauchbarkeit der GSH-Bestimmung zur Schilddrüsenfunktionsdiagnostik zu untersuchen.
- B. 1. Das Untersuchungsmaterial stammt aus dem Krankenhaus des III. Ordens München-Nymphenburg. Das Blut stammt von 169 stationären und ambulanten Patienten der internen Abteilung.
2. Mit der von Rausch (19) angegebenen jodometrischen Methode wurde eine allgemein anerkannte und angewandte Vorschrift zur GSH-Bestimmung herangezogen. Nach Vergleich von Sulfosalicylsäure und Metaphosphorsäure wurde letztere als Enteiweißungsmittel verwandt.
3. Der Genauigkeitsgrad meiner GSH-Bestimmung wurde aus 30 Stichprobenpaaren mit $\pm 0,61 \text{ mg\%}$ GSH ermittelt.
4. 88 stoffwechselgesunde Patienten lieferten einen Mittelwert von $\bar{x} = 41,72 \text{ mg\%}$ GSH.
5. Bei 24 Patienten mit echten Hyperthyreosen wurde ein Mittelwert $\bar{x} = 33,21 \text{ mg\%}$ GSH gefunden. Der Grundumsatzwert betrug im Mittel $151,04 \%$. Mit Hilfe der t-Funktion wurde die Signifikanz von $\bar{x}$ gegenüber den Werten bei Gesunden bewiesen.
6. Bei 7 Patienten mit Vegetativer Dystonie war der Mittelwert $\bar{x} = 41,01 \text{ mg\%}$ im Bereich der Norm. Die Grundumsatzwerte waren im Mittel mit $130,1 \%$ etwas höher.

7. Aus einer Korrelationstafel wurde der Korrelationskoeffizient aus 58 Wertepaaren von Grundumsatz und GSH-Wert mit $r = -0,72$ ermittelt. Das Bestimmtheitsmaß B betrug 0,5184.
8. Die Signifikanz des Korrelationskoeffizienten wurde mit der Null-Hypothese nach Anderson (1) festgestellt.
9. Zur weiteren Klärung des Korrelationszusammenhangs zwischen Grundumsatzwert und GSH-Spiegel wurden die Regressionslinien in weiterem Sinn und die einfachen Regressionslinien gezeichnet.
10. Schließlich wurden noch weitere Einflüsse (wie Hepatopathie, Diabetes mellitus, Ulcus ventriculi et duodeni und Infekte) beachtet, die nach statistischer Berechnung etwa zu 50 % den GSH-Wert beeinflussen sollen. Der Mittelwert $\bar{x}$ bei 40 Patienten mit derartigen Krankheiten betrug 32,1 mg% GSH. Er liegt also im Größenbereich des Wertes für echte Hyperthyreosen. Die Zusammensetzung der Mittelwerte $\bar{x}$ und der Variationsstreuungen σ von 159 verschiedenen Fällen ergibt folgendes Bild:

	$\bar{x}$	σ	n
Gesunde	41,72 mg%	+ 3,3 mg%	88
Hyperthyreosen	33,21 "	+ 3,3 "	24
Pseudohyperthyreos.	41,01 "	+ 2,67 "	7
Hepatopath. Diab. mell.			
Ulcus ventr. u. Inf.	32,1 "	+ 4,28 "	40

- C. 1. In der Diskussion wurden die Untersuchungsergebnisse mit denen anderer Autoren verglichen.
2. Das Ergebnis der Arbeit besagt, daß die GSH-Bestimmung im Blut nach der Methode von Rausch (19) zur Kombinationsdiagnostik von echten Hyperthyreosen und zur Differentialdiagnose gegenüber Pseudohyperthyreosen herangezogen werden kann, wenn vor der Untersuchung störende Einflüsse streng ausgeschlossen werden.

Literaturverzeichnis

- 1) Anderson, O.: Probleme der statistischen Methodenlehre.
777/1954
- 2) Bona: Die Veränderungen der Glutathionkonzentration
des Blutes bei Erkrankungen der Schilddrüse und
in hypoxämischen Zuständen.
Zeitschr. f. d. ges. inn. Med. 12/282/1957
- 3) Fujita und Numata: Über die jodometrische Bestimmung des
Glutathions in Geweben.
Biochem. Zeitschr. Bd. 299/249/1938
- 4) Gabbe: Über Vorkommen und Bedeutung löslicher
Schwefelverbindungen in den Blutkörperchen.
Klin. Wochenschr. 8/2077/1929
- 5) Gebelein-Heite: Statistische Urteilsbildung 137, 1951.
- 6) Gros und Kirnberger: Der Einfluß von Leberhydrolysaten auf den
Glutathiongehalt des Blutes bei Lebercirrhose.
Klin. Wochenschr. 32/590/1954
- 7) Gros und Kirnberger: Veränderungen des jodometrisch bestimmten
reduzierten Glutathion während des Verlaufs
der Hepatitis epidemica und seine Beein-
flussung durch BAL.
Zeitschr. f. klin. Med. 150/37/1952
- 8) Gros und Kirnberger: Blutglutathion und Grundumsatzbestimmung
bei der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankun-
gen. Dtsch. Med. Wochenschr. 79, 1627/1954
- 9) Heilmeyer Hittmair: Handbuch der gesamten Hämatologie,
Bd. I, 295/1957
- 10) Helbig: Verhalten und klinische Bedeutung des SH-
Glutathion bei verschiedenen Hepatopathien.
Zeitschr. f. Kinderheilkde. 74/622/1954
- 11) Knick und Sadel: Insulinwirkung und Blutglutathiongehalt
Ärzt. Forschung I, 34/1956
- 12) Lehnartz 1951: Physiologische Chemie, Bd. I

- 13) Müsebeck, K. : Das Verhalten des Blutglutathions bei Magen-
kranken nach Insulinbelastung.
Ärztl. Forschung 11, I, 313/1957
- 14) Otto, H. : Studien über den Glutathionspiegel im Blut bei
Diabetikern unter Anwendung der Peroralen Anti-
diabetika.
Zschr. f. d. ges. Inn. Med. 20/936/1957
- 15) Otto, H. : Studien über den Glutathionspiegel im Blut
bei Leber- und Gallenleiden.
Zschr. f. d. ges. Inn. Med. 22/1025/1957
- 16) Otto, H. : Studien über den Glutathionspiegel bei inneren
Krankheiten.
Zschr. f. d. ges. Inn. Med. 19/892/1957
- 17) Otto, H. : Studien über den Glutathionspiegel im Blut
bei Karzinomkranken.
Zschr. f. d. ges. Inn. Med. 15/570/1958
- 18) Rausch : Studien über die Bestimmung des Glutathions.
I. Mitteilung, Ärztl. Forschung I, 583/1950
- 19) Rausch-Kirnberger : Studien über die Bestimmung des Glutathions.
III. Mitteilung, Ärztl. Forschung I, 459/1953
- 20) Rausch-Graul : Studien über die Bestimmung des Glutathions.
II. Mitteilung, Ärztl. Forschung I, 167/1952
- 21) Teichmann, W. : Vergleichende Bestimmung von Grundumsatz
und Blutglutathiongehalt in der Diagnostik der
Hyperthyreose.
Das Deutsche Gesundheitswesen 12/149/1957
- 22) Teichmann, W. : Über Beziehungen zwischen Glutathiongehalt
des Blutes und Grundumsatz in der Diagnostik
der Hyperthyreose.
Das Ärztl. Laboratorium Nr. 11/339/1957

Lebenslauf

Ich, Fritz Wissing, bin am 12. 4. 1934 in München als Sohn des prakt. Arztes Dr. Fritz Wissing und dessen Ehefrau Luise, geb. Englbrecht, geboren. In München besuchte ich 4 Jahre die Volksschule und anschließend das Wittelsbacher Gymnasium, wo ich 1953 das Abitur bestand. Im gleichen Jahr begann ich mit dem Medizin-Studium in München, wo ich im Juli 1956 das Physikum machte. Die klinischen Semester belegte ich ebenfalls in München.

Am 14. DEZ. 1959 bestand ich das Medizinische Staatsexamen an der Universität München.

